

AZ EPILEPTOGENEZIS ÉS A MEGELŐZÉS KÉRDÉSEI TÜNETI EPILEPSZIÁKBAN

Nikl János

Zala Megyei Kórház, Neurológiai Osztály, Zalaegerszeg

QUESTIONS OF EPILEPTOGENESIS AND PREVENTION IN SYMPTOMATIC EPILEPSIES

János Nikl, MD

Clin Neurosci/Ideggy Szle 2004;57(5-6):164-173.

A tüneti epilepsziák általában jóval az agysérülést követően, az úgynevezett latens periódus után jelentkeznek. Ebben az időszakban az agyban progresszív szerkezeti és működési változások játszódnak le, amelyek végeredményben fokozott excitátoros állapotot okoznak.

Az epileptogenezis folyamata állatkísérletekben vizsgálható, így a kindling, a status epilepticus, a hypoxia-ischaemia, a traumás agysérülés modelljeiben. Az itt nyert adatok azt a hipotézist támasztják alá, hogy az első sérülés alacsonyabb görcsküszöböt eredményez, de az epilepszia kifejlődéséhez hozzájárulnak genetikai és környezeti faktorok, valamint valószínű, hogy második inzultus is szükséges.

Az epilepszia kialakulása több okra vezethető vissza. Ennek ellenére a latens periódus lehetőséget teremt arra, hogy az epilepsziát megelőzzük vagy az epileptogenezist oly módon befolyásoljuk, hogy a kezelés a későbbiekben eredményesebb lehessen.

A megelőzésre a mindennapi klinikai gyakorlatban is törekedni kell. A jelenleg alkalmazott gyógyszerek azonban inkább antikonvulzívok – antiepileptogenezis kérdéses. Emiatt szükség van új vegyületek kifejlesztésére, amelyhez új elméleti megfontolások is kellenek.

Az utóbbi években az epilepszia előfordulására a legnagyobb hatást a neonatalis ellátás fejlődése gyakorolta. Ez arra hívja fel a figyelmet, hogy az agysérülés akut szakaszában olyan optimális ellátást kell biztosítani, amely megszünteti vagy mérsékli az epilepszia kockázati tényezőit is.

Kulcsszavak: epileptogenezis, latens időszak, megelőzés, antiepileptikumok

Symptomatic epilepsies usually report themselves after a longer period of time after brain injury, after the so-called latent period. During this period progressive functional and structural changes occur which finally cause an increased excitatory condition.

The process of epileptogenesis may be examined in animal models, such as in the kindling, status epilepticus, hypoxic-ischaemic models. Data gained from such sources support the hypothesis that the first injury results in a lower seizure threshold, but genetical and environmental factors also contribute to the development of epilepsy and most probably further insults may be needed.

The development of epilepsy can be traced back to several reasons. In spite of this, the latent period provides opportunity for the prevention of epilepsy or for the influence of epileptogenesis in such a manner that later treatment can become more successful.

Prevention should be an aim in clinical practice, as well. Medication used presently are more like to have anticonvulsive properties and their antiepileptogenic effect is questionable. Due to this fact, development of new drugs is necessary with new theoretical background.

The most important influence on the incidence of epilepsy in recent years has been provided by the improvement in neonatal care. This highlights the fact that such optimal medical care should be provided in the acute period of brain injury which can terminate or lessen the risk of epilepsy.

Keywords: epileptogenesis, latent period, prevention, antiepileptic drugs

Levelezési cím/Correspondent: Dr. Nikl János, Zala Megyei Kórház, Neurológiai Osztály,
8900 Zalaegerszeg, Zrínyi u. 1.

Telefon/fax: (92) 501-589, e-mail: niklj7@axelero.hu

Közlésre érkezett: 2003. november 24. Elfogadva: 2004. január 30.

A tüneti epilepsziák területén mind elméleti, mind gyakorlati vonatkozásban igen sok a bizonytalanság. A kísérletes munkák számos, igaz sokszor ellentmondásos adatot eredményeztek. Ennek ellenére nem tisztázott, hogy mi történik az agysérülés és az utána esetleg hosszú idővel jelentkező epilepszia között? Megelőzhető-e az epilepszia ebben az időszakban?

Az epileptológiában nem alakult ki olyan egységes álláspont a rohamok, epilepsziák megelőzésével, kezelésével kapcsolatban, amely gyakorlati segítséget jelentene számos társszakma – az idegsebészet, a traumatológia, a vascularis neurológia, az infektológia, a gyermekgyógyászat, az alkoholológia – számára.

A jelen munka célja, hogy elméleti ismereteket mutasson be, s ezekből gyakorlati következtetéseket vonjon le.

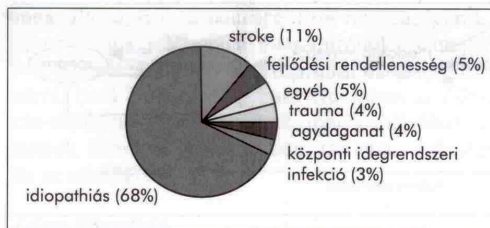
Általános epidemiológiai adatok és etiológiai tényezők

A tüneti epilepsziák és epilepsziászindrómák az agy valamely ismert betegségének következményei. Ha a tüneti kóreredit gyanítható, de nem bizonyítható, kriptogén epilepsziáról beszélünk¹. A tüneti epilepsziák lehetséges kórereditét mutatja be az **1. táblázat**.

Az epilepsziás rohamok kumulatív incidenciája 74 éves korig mintegy 10%. Eddig az életszakaszig a lakosság több mint 4%-ánál jelentkezik epilepsziás roham, 3%-ánál alakul ki epilepszia. Az agysérülés (a továbbiakban tágabb értelemben alkalmazott fogalom) a rohamok kialakulásának kockázatát je-

1. táblázat. A tüneti epilepsziák etiológiája

Cerebrovascularis betegség
Poszttraumás károsodás
Agydaganat
Központi idegrendszeri infekció
Alkoholbetegség
Metabolikus zavar
Elektrolitzavar
Endokrin zavar
Fejlődési rendellenesség
Mitochondriális betegség
Kromoszóma betegség
Neurometabolikus eltérés
Neurodegeneratív zavar
Autoimmun betegség
Terhesség
Cerebrális paresis



1. ábra. Az epilepsziák etiológiai megoszlása (gyermek- és felnőttkorban)²

lentősen növeli. A nem provokált rohamok és epilepsziák körülbelül 30–50%-a szimptomás kórereditre vezethető vissza, de idősebb korban ez az arány még nagyobb²⁻⁴. Az epilepsziák etiológiájának megoszlását szemlélteti az **1. ábra**. A fenti adatok egyértelműen alátámasztják a szimptomás epilepsziák epidemiológiai jelentőségét.

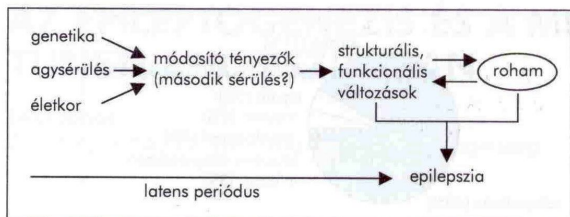
Felnőttkorban az első epilepsziás rohamok felében lehet pontos kórereditet megállapítani. A legfontosabb kórok a cerebrovascularis betegségek, az agydaganatok, a koponyatraumák, valamint az alkoholizmussal összefüggő laesiók⁴. Ezek az agysérülések az epilepszia kialakulásának nagy kockázatát jelentik, a károsodást követő rohamok kivédése, az epileptogenezis megelőzése az epilepszia előfordulását jelentősen csökkenten.

Az agysérülést követő akut és késői rohamok

Epilepsziás roham jelentkezhet az agysérülés akut szakaszában. Ez az úgynevezett *korai* vagy *akut szimptomás roham*, amely a sérülést követő egy-két héten belül észlelhető.

A korai rohamok patofiziológiája nem teljesen tisztázott. Általánosságban a sérülést követő átmeneti hyperexcitabilitás következményeinek tekinthetők. Kialakulásukban szerepet játszhat a vér-agy gát károsodása, a parenchymás vérzés, az excitotoxinok (például glutamát, szabad gyökök) felszabadulása, az energiaforgalom sérülése, az anoxiás depolarizáció⁴⁻⁶. A korai rohamok a sérülés epifenoménjének tekinthetők, a sérülés súlyosságának jelzőjeként, amelyek azonban magának a károsodásnak a kimenetelét csak kevésbé befolyásolják^{7,8}.

A korai rohamok az agysérülés akut szakaszában alkalmazott rövid tartamú antikonvulzív profilaxisal megelőzhetők, de a később kialakuló epilepszia incidenciájára gyakorolt hatásuk nem egyértelmű⁹. Nem zárható ki, hogy a korai rohamok a későbbi epileptogenezisben szerepet játszanak oly módon,



2. ábra. A tüneti epilepszia kialakulásának mechanizmusa

hogy a neurális hálózatban progresszív, excitátoros jellegű változást indítanak el, amely spontán ismétlődő rohamokhoz vezethet. Bár a profilaktikus antikonvulzív kezelés a korai rohamok számát csökkenti, a folyamatos EEG-monitorizálás azt bizonyítja, hogy a betegek egy részénél a roham szubklinikus, elektromos formában folytatódik, ami kindling állapotot eredményezhet, s klinikai rohamhoz vezethet¹⁰⁻¹³.

Összegzésként elmondható, hogy a korai roham az agysérülés súlyosságával együtt a későbbi epilepszia komoly prediktora.

A késői rohamok hetekig, hónapokig, de akár évekig tartó latens periódus után jelentkeznek. (Hangsúlyozni kell ugyanakkor, hogy bármely eredetű agyi sérülés után a késői rohamok körülbelül 80%-a egy éven belül észlelhető, azaz az idő előrehaladtával az epileptiás rohamok kockázata fokozatosan csökken.) Az ebben az időszakban zajló progresszív kórfolyamat az epileptogenezis, a késői rohamok ennek termékei. (A szerzett parciális epileptiák kialakulásában genetikai tényezők is szerepet játszanak, de súlyuk nem meghatározó.)

Altalánosítva elmondható, hogy az epileptogenezis folyamatát egy olyan esemény indítja el, amely módosító tényezőket triggerel, amelyek hónapok, évek során szerkezeti és funkcionális változásokat eredményeznek. Ezek a változások ismétlődő, spontán rohamokban nyilvánulnak meg. Az epilepszia kifejlődését egy esetleges második inzultus elősegíti. A roham visszahat az epileptogenezisre, további strukturális és funkcionális változásokat okozva⁵. A latens periódus jellemzőit foglalja össze a 2. ábra.

A latens időszak

Jól ismert, hogy az emberek esetében az agysérülést követően hosszabb idővel, akár 20 év után jelentkeznek epileptiás roham. A legtöbb ismeretünk erre vonatkozóan a lázas konvulzióval, a hypoxiás-ischaemiás károsodással, a koponyatraumával kapcsolatban van. Halántéklebenyi epilepszia az inzult

tust követően átlagosan 7,5 év múlva alakul ki. Ezek az adatok azt sugallják, hogy az epilepszia kifejlődéséhez vagy hosszabb idejű epileptogenezis, vagy egy második sérülés szükséges.

Kérdéses, hogy az epileptogén folyamat önmagában elegendő-e az epilepszia kialakulásához? Az epileptogenezis klinikai és anatómiai markerei körüli bizonytalanságokat jól példázza a lázas konvulzió és a hippocampalis sclerosis kérdése. Az érintett gyermekek 30%-ának van ismételt lázas görcse, de csak 7%-uk lesz epileptiás. (Hasonlóan, a súlyos traumás agysérültek csak 20%-ánál fejlődik ki epilepszia, középsúlyos sérültek esetében ez csak 4%.) A mediális temporalis epileptiás betegek 80%-ánál az anamnézisben lázas görcs szerepel, prolongált lázgörcs után hippocampalis sclerosis alakul ki. Ez a lázgörcs oki szerepe mellett szól.

Familiáris epileptiás terheltség jelentősen emeli a lázgörcs utáni epilepszia kialakulásának kockázatát. Fejlődési rendellenességek esetén a betegek 15%-ánál figyelhető meg hippocampalis sclerosis, s ilyen jelenség látható a familiáris temporalis epileptiában is. Ezeknek az adatoknak az alapján felvetődik, hogy a lázas konvulzió és a hippocampalis sclerosis nem oki kapcsolatban van egymással, hanem osztoznak az etiológiában.

A humán adatok tehát arra utalnak, hogy az epilepszia kockázatát nemcsak a sérülést követő latens periódus, az epileptogenezis jelenti, de azt genetikai és környezeti faktorok is befolyásolják⁵.

A latens időszak, az epileptogenezis meghatározó az epilepszia kifejlődésében, de erre vonatkozó adatok ember esetében nincsenek, csak állatkísérletekből nyert adatok vannak. Az ideális állatkísérleti modell az lenne, ha a patológia (sejtvesztés, gliózis, szinaptikus reorganizáció) az emberéhez hasonló lenne, ha a sérülés után az állat esetében is latens periódus, krónikus hyperexcitabilitás alakulna ki, és ezen időszak után rohamok jelentkeznenek. Ilyen ideális modell viszont jelenleg nincs. Ezt hangsúlyozva a következőkben a kísérletes munkák lényegesebb eredményeit összegezzük.

ÁLLATKÍSÉRLETES MODELLEK

Kindling

A kindling kiváltásához ismételt szubkonvulzív elektromos ingereket alkalmaznak a limbicus struktúrában, az amygdalában, a hippocampusban vagy az entorhinalis cortexben. Ez kezdetben növekvő idejű utókisülést eredményez, majd végül klinikai roham lép fel. A kémiai kindling például muszkarin típusú vagy kolinerg vegyületeknek a limbicus rendszerbe történő mikroinfúzióival hozható létre.

Kérdéses, hogy ilyen folyamat létezik-e az embernél? Eddig két esetben volt megfigyelhető, amikor krónikus fájdalomban thalamusstimulációt alkalmaztak¹⁴. Emellett felvethető szerepe ismételt alkoholemegvonáskor, amely hyperexcitabilitást okoz, de az epidemiológiai adatok ezt nem támasztják alá. Kindlinggel magyarázzák még a halántékbenyi tükrőfókusz kialakulását. Ugyanakkor a kindling nem okoz kísérletes körülmények között hippocampalis sclerosist.

A parciális epilepsziák kifejlődése biztosan nem magyarázható önmagában a kindlinggel, az állatkísérletes adatok közvetlenül nem alkalmazhatók ember esetében^{5, 15}.

Status epilepticus

Állatkísérleti modellekben konvulzív és nem konvulzív status is tanulmányozható, ahol a konvulzívra jellemző járulékos károsító faktorok – mint a hypoxia, a hyperthermia, az acidózis – kiküszöbölhetők.

Konvulzív status epilepticus után neuronális károsodás, nekrosis figyelhető meg a hippocampus CA1, CA3 zónájában és a subiculumban, amely hasonlít a hippocampalis sclerosisra, emelkedik a sérülés markerének koncentrációja, a neuronspecifikus enoláz szintje. Hasonló elváltozás figyelhető meg limbicus, nonkonvulzív statusban is, de olyan majomkísérletekben is, ahol a konvulzív ingert paralizált, lélegeztetett állat kapta. Ebből az következik, hogy a sejtkárosodást az elektromos roham okozza. A molekuláris változások strukturális reorganizációval is járnak, az excitátoros és az inhibitoros neurotransmitter receptoralegységek átalakulásával [γ -amino-vajsav- (GABA-), glutamát-, N-metil-D-aszpartát- (NMDA-) receptorok]. Úgy tűnik, hogy anatómiailag a hippocampus hilusa, az entorhinalis és a perirhinalis cortex játssza a kulcsszerepet az epilepszia létrejöttében.

Biztosan a neuronkárosodás a legfontosabb az epileptogenezisben? Állatkísérletekben azt találták, hogy a kindling kivédheti a káinsav által indukált neuronsérülést, jelezvén, hogy az epilepszia lehet neuroprotektív. Elektromos kindlingben nincs neuronkárosodás, de megindul az epileptogenezis. Fordítva, a hippocampus hypoxiás laesiója gátolhatja az epilepszia kialakulását. Az adatok azt mutatják, hogy a neuronvesztés inkább az emlékezetzavarral, magatartás-változással áll kapcsolatban.

Ha a neuronkárosodás *per se* nem kritikus pontja az epileptogenezisnek, akkor az mivel magyarázható status után? Valószínű, hogy nem egy folyamat a meghatározó, hanem *multifaktoriális* hatásról van szó, így a neuronok intrinsic tulajdonságainak

megváltozásáról, a neurogenesis milyenségéről, a receptorfunkciók, gátló interneuronok, szinapszisek átrendeződéséről, az extracelluláris tér változásáról. Ezek bizonyos agyi struktúrákban az excitáció-inhibíció egyensúlyának megbomlásához vezetnek. Szerepet játszik a status tartama, „erőssége” és az etiológia is^{5, 15–17}.

Lázás konvulzió

Mint korábban említettük, a hippocampalis sclerosisok hátterében gyakran áll lázas konvulzió. Másrészt viszont a lázgörcsök ritkán vezetnek epilepsziához. A testhőmérséklet mérséklése a rohamok valószínűségét csökkenti. Ez arra utal, hogy a fő trigger a hyperpyrexia. Ugyanakkor az ember esetében predisponáló tényezőkkel is számolni kell, mint a hippocampalis malformáció, genetikai hajlam, amely a feszültségfüggő nátriumcsatornák mutációját eredményezi.

Az állatkísérletes modellek arra utalnak, hogy az elhúzódó hyperthermiás rohamok a korai életkorban növelik a rohamra való hajlamosítotttságot, de nem okoznak spontán rohamokat, epilepsziát.

A lázgörcsben szenvedő gyermekek görcskészsége feltételezhetően nagy. Ugyanakkor a konvulziók után viszonylag ritkán alakul ki epilepszia, ami miatt felvethető, hogy a lázroham utáni változások (GABA-erg gátlás, a kationcsatornák módosulása) inkább kompenzatorikus, védőhatásúak az epilepsziával szemben, semmint epileptogének.

Összegzésül elmondható, hogy a lázas rohamok szerepe a felnőttkori parciális epilepsziák kialakulásában meglehetősen ellentmondásos^{5, 15, 18}.

Neonatalis hypoxia-ischaemia

A neonatalis rohamoknak és az encephalopathiának a leggyakoribb oka a hypoxia. A hypoxiás-ischaemiás újszülött életének első óráiban fellépő rohamok klinikai markerei az encephalopathiának és a kedvezőtlen kimenetelnek (kognitív károsodás, mentális retardáció, cerebrális bénulás, epilepszia). A neonatalis rohamon átesett gyermekek 30%-ánál fejlődik ki epilepszia.

Az állatkísérletek arra utalnak, hogy a hypoxia csak bizonyos életkorban (patkányok esetében a 10. nap körül) okoz rohamot. Felnőtt egyedeknél a hypoxia a rohamra való hajlamosítotttságot csökkenti. Ez azzal magyarázható, hogy az α -amino-3-hidroxi-5-metil-izoxazol-propionát (AMPA) -receptorok denzitása a 10. nap körül mutat csúcsot, az NMDA-receptoroké ennél előbb, illetve hosszabb ideig tart a változásuk. A hypoxiás rohamok kialakulásának fő mediátorai az AMPA-receptorok, amit

jelez az is, hogy antagonistáikkal a rohamok megelőzhetők, NMDA-antagonistával nem.

Az inhibíció is változik a fejlődés során. A GABA_A-receptorok immatúrus neuronokban inkább excitátorosak, mint gátlóak. A GABA-receptorok változása befolyásolja az antiepileptikumok farmakodinámiáját is, így a benzodiazepinekét, a fenobarbiturátét, amelyek ezen a receptoron hatnak.

A legtöbb adat azt támasztja alá, hogy a hypoxia indukálta roham megelőzése kivédi az epilepszia kifejlődését is^{5, 15, 19, 20}.

Traumás agysérülések

A traumás agykárosodások modellezésére három módszert alkalmaznak. A megtartott keringésű izolált kéregben néhány hét alatt hyperexcitabilitás alakul ki, spontán interictalis kisülések detektálhatók, illetve könnyen kiválthatók ictalis minták. Ennek mechanizmusa nem teljesen tisztázott. A GABA-erg gátlás kissé növekedett az új gátlókapcsolatok létrejötté révén. A fokozott neuronális excitabilitás az NMDA-receptorok membrántulajdonságainak megváltozása, ellenállásának csökkenése miatt alakulhat ki. Ez a modell azoknak a sérüléseknek a patológiáját tükrözi, ahol a fehérállomány károsodik, valamint üregképződés van, ami izolálja a kérget.

A vérzéses stroke-ot és a contusiót modellezi, amikor a kéregre vas-kloridot helyeznek. Néhány hét után állatban spontán rohamok lépnek fel. A hyperexcitabilitás oka a glutamáttranszport változásával magyarázható.

A harmadik módszernél a durára adott ütés következményei vizsgálhatók. A traumát követően a hippocampus hilusában az interneuronok száma csökken, amelyet fokozott ingerlékenység kísér, de nincs spontán roham. Hónapokkal később a hippocampusban alacsonyabb ingerküszöb mellett váltható ki rohamaktivitás, és az excitátoros axonok sarjadjása figyelhető meg (mossy fiber sprouting), ami hozzájárulhat a hyperexcitabilitás kialakulásához. A spontán rohamok viszont nem jellemzőek, feltehetően a fokozódó gátlás miatt.

Mindhárom modell azt mutatja, hogy a hyperexcitabilitás a latens periódus időszakában fejlődik ki, de valószínű, hogy egy második inzultus is szükséges az epilepszia manifesztációjához^{15, 21–23}.

Bármelyik kísérletes modellt tekintjük, el lehet mondani, hogy a latens időszakban klinikai nyugalom van. Azt viszont nem lehet mondani, hogy az agyban elektromos nyugalom is van. Így például rövid, nagyfrekvenciájú (200–500 Hz) szinkronizáció figyelhető meg a fejlődőben lévő epilepsziás zóna neuroncsoportjaiban. Ezek a nagyfrekvenciájú

oszillációk (fast ripples) az epilepsziás fókusz patológiásan összekapcsolódó neuronjainak termékei, amelyek prediktívek az epileptogenezisre. A latens periódus meghatározza azt az időtartamot is, amelyben működési és szerkezeti reorganizáció zajlik, ami számos módosító tényező által is befolyásolt patológiás történés eredménye^{24, 25}.

Az epileptogenezis megelőzése

Az idegrendszer sérülése számos olyan folyamatot indíthat el, amelyek hozzájárulnak az epileptogenezishez, azaz az epilepszia kialakulása multifaktoriális eredetű. Ennek ellenére a latens periódus elméletileg lehetőséget teremt arra, hogy az epilepsziát megelőzzük. Valószínű, hogy erre a neuroprotekció, a neuronok stabilizációja, illetve a neuronok regenerációját elősegítő eljárások alkalmasak.

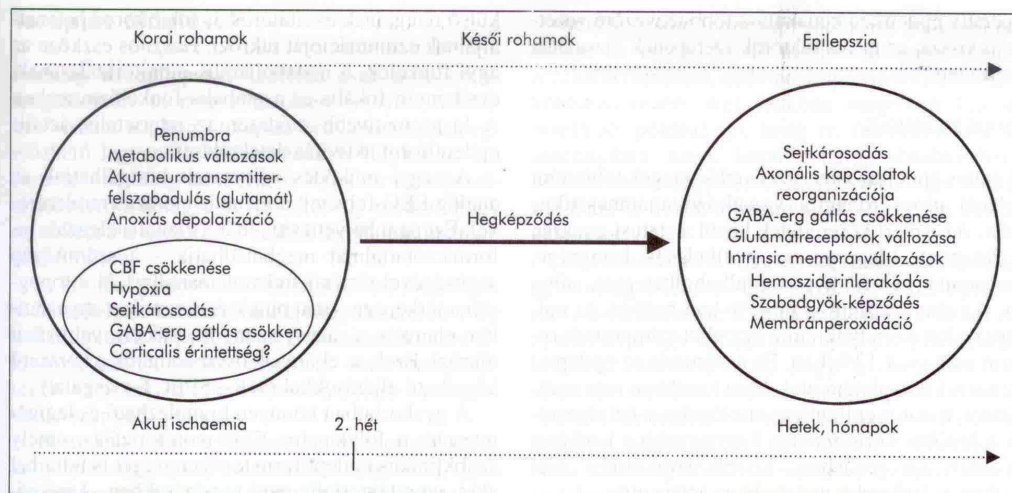
A klinikai gyakorlatban fel kell mérni a kockázati tényezőket, azokat a betegcsoportokat, amelyekben a preventív terápia eredményes lehet. Megelőző kezelésre nem alkalmasak az úgynevezett okkult laesiók – mint a szubklinikai stroke, a corticalis diszplasztikus szindrómák, az agydaganatok egy része, a genetikai mutációk –, amelyek az első rohamig nem tünetképzők. Hasonlóan bizonytalanul lehet megítélni a multifaktoriális etiológiájú betegcsoportokat – alkoholizmus, cerebrális paresis, mentális retardáció, idegsebészeti beavatkozások.

A következőkben néhány epidemiológiailag jelentős, az epilepszia megelőzésére, neuroprotekcióra megfelelőnek látszó kórképet részletezek⁴.

STROKE

Az összes epilepszia 10–15%-a stroke-ra vezethető vissza. A cerebrovasculáris betegségek 5–15%-ában jelentkezik roham. Korai roham az esetek 3–8%-ában, késői roham, azaz gyakorlatilag epilepszia 10 éven belül 3–7%-ban jelentkezik.

Az ischaemiás kórképekben kockázati tényező a neurológiai deficittünetek súlyossága, az érintett szövet tömege, a corticalis lokalizáció, a határterületi károsíthatóság. Több adat szól amellett, hogy a fehérállományi laesiók önmagukban is epileptogének. Ehhez hozzátehető, hogy a SPECT-utánvizsgálatok azt mutatták, hogy például lenticulostrialis infarctusban akár 80%-ban is érintett lehet a posterofrontalis, anterotemporalis kérgi terület. A korai és a késői roham kapcsolata egyértelműen nem tisztázott, de a késői roham gyakrabban és valamivel előbb jelentkezik azoknál a betegeknél, akiknél előzőleg korai rosszullét zajlott. A vérzéses kórképek nagyobb kockázatot jelentenek. Állomá-



3. ábra. Patogenetikai tényezők a stroke-ot követő epilepsziás rohamok, epilepsziák kialakulásában

CBF: agyi véráramlás (cerebral blood flow)

nyí vérzésben 11–15%-ban, subarachnoidealis vérzésben 18–25%-ban alakulhat ki epilepszia. Az agyérbetegségekkel összefüggő rohamok, epilepsziák vonatkozásában nehéz közös patofiziológiai magyarázatot találni^{26–30}. A lehetséges mechanizmusokat mutatja be a **3. ábra**.

A cerebrovascularis betegségek epidemiológiai-
lag kiemelkedő jelentőségűek. Magyarországon
évente 1500–2500 stroke-kal összefüggésben álló,
új epilepsziával kell számolnunk. A különböző
stroke-alcsoportok az epilepszia megelőzését célzó
klinikai vizsgálatoknak megfelelő tárgyai lehetnek.

TRAUMÁS AGYKÁROSODÁSOK

A poszttraumás epilepsziák az összes epilepszia kö-
rülbelül 4%-át képezik. Súlyos koponyatrauma (30
percnél hosszabb eszméletvesztés, amnézia) után a
betegek mintegy 15%-ánál számolhatunk roham-
mal. A súlyos sérülés túlélőiben a relatív kockázat
17-szer nagyobb, mint az átlaglakosságban. Enyhe
traumánál a kockázat alig haladja meg az átlagpo-
pulációét. A késői roham túlnyomórészt az első két
évben megjelenik, de a kockázat öt év után is fenn-
áll.

A parenchymás vérzés, a corticalis károsodás, az
áthatoló sérülés, a súlyos neurológiai deficit, a ko-
rai roham az epilepszia kifejlődésének prediktora.
Az epileptogenezist egyes agyi területek, így a hip-
pocampus, a temporobasalis terület sérülése előse-
gítheti.

A poszttraumás epilepsziák a kockázat mértéké-

nek megbecsülésében, az alcsoportok elemzésében,
az agysérülés lehetséges mechanizmusának megíté-
lésében jól jellemezhetők, így alkalmazhatók a pre-
ventív antiepileptikus terápiás klinikai vizsgálatok-
ban^{31–34}.

AGYDAGANATOK

Az agydaganatban szenvedő betegek 30–50%-ánál
az első tünet a roham. Az epilepsziás roham leggya-
koribb a szövettanilag jól differenciált (low-grade)
gliomákban (60–85%, gangliogliomában 90%),
anaplasztikus gliomában ritkább (55–70%), vi-
szonylag a legkevésbé epileptogén a glioblastoma
(30–50%). Meningeomában 30–40%-ban jelentke-
zik roham, és mintegy 30–40%-ban metasztázisok-
ban. A lassan növekvő tumorok nagyobb epileptogeni-
tása feltételezhetően azzal magyarázható, hogy
ezek mögött úgynevezett izolált kéreg alakulhat ki,
a GABA-erg gátlás csökken, a tumortól független
fókuszt alakulhat ki. A temporalis, a frontális le-
benyben, a primer motoros és szenzoros kéregben,
valamint a szupplementer áréában elhelyezkedő tu-
mor a kockázatot tovább növeli.

A megelőző, neuroprotektív terápia időzítése az
epileptogenezis szempontjából sorsdöntő kérdés
lenne, azonban a gyakorlatban ez csak részben, így
például a lassan növekvő tumorok esetén oldható meg.

Műtét után 10–15%-ban jelentkezik korai roham
azoknak a betegeknek az esetében, akiknél a cra-
niotomia supratentorialis tumor miatt történt. Ezek
mintegy negyedénél epilepszia fejlődik ki. A poszt-

operatív epilepszia kialakulása több tényezőre vezethető vissza, az egyes faktorok szerepének vizsgálata nehezített³⁵⁻³⁹.

STATUS EPILEPTICUS

A status epilepticusban szenvedő betegek több mint felénél nincs rohamra vonatkozó anamnesztikus adat. Az ismert kóreredetek közül a statust gyakran a központi idegrendszer gyulladásos betegsége, ischaemia, vérzés, hypoxia, alkoholbetegség váltja ki. Az akut stádium után 41%-ban fejlődik ki epilepszia két éven belül, míg egy akut szimptomás roham után csak 13%-ban. Ez a status és az epileptogenezis kapcsolatára utal. Mint korábban már említettem, a status epilepticus etiológiája is befolyásolja a későbbi kórtörténetet. Legnagyobb a kockázat anoxiás károsodásban, kisebb strukturális lae-sióban, a legkisebb metabolikus krízis után.

Az állatkísérletes, de a humán adatok is azt igazolják, hogy a rohamok korai leállítása az epileptogenezis ellen hat, ezért törekedni kell bármely típusú status gyors rendezésére^{5, 14, 40}.

KÖZPONTI IDEGRENSZERI GYULLADÁSOK

A gyulladásos megbetegedések után az epilepszia kifejlődésének kockázata általánosan háromszorosa nő. A legnagyobb az első öt évben, a kockázat azonban nagy marad. Bár az adatok némiképp szór-nak, úgy tűnik, hogy a virális encephalitis korai rohammal jelenti a legnagyobb kockázatot. Mind-egyik etiológiájú gyulladásban a korai roham to-vább növeli az epilepszia kialakulásának veszélyét. Agytályog után az első öt évben mintegy 30%-ban alakul ki epilepszia. A fejlődő országokban a leg-gyakoribb ok a neurocysticercosis^{14, 41}.

NEURODEGENERATÍV BETEGSÉGEK, AZ ALZHEIMER-KÓR

Az összes epilepszia körülbelül 2%-a Alzheimer-kórra vezethető vissza. A hosszú ideig túlélők ese-tében 10–17%-ban alakul ki epilepszia, többnyire 5–10 évvel a kezdet után. Inkább azok veszélyezte-tettek, akiknél a betegség fiatal korban kezdődik. A prevenció mérlegelendő ennél a betegcsoportnál, mivel amikor a dementia már súlyos, a megelőzés hatékonysága nagyon kérdéses⁴².

Az EEG haszna és prediktív szerepe

A tüneti epilepsziák kialakulásának elemzésekor gyakorlati haszna miatt sem kerülhető meg az EEG jelentőségének tárgyalása. A skalp-EEG a kéreg

külső rétegeinek excitátoros és inhibitoros potenci-áljainak szummációját tükrözi. Hasznos eszköze az agyi funkciók, a metabolizmus monitorizálásának, érzékeny a fokális és a globális funkciózavarokra. A legszenzitívebb módszer az interictalis, ictalis epileptiform aktivitás detektálására.

Az agyi működés változásait vizsgálhatjuk az analóg EEG-felvétel, a vizuális elemzés módszeré-vel. Ezt nem helyettesíti – bár a vizuális elemzés in-formációtartalmát meghaladhatja – a számítógép segítségével történő frekvenciaanalízis és a topog-ráfiai térképezés (mapping). A dinamikus egyszul-lám-elemzés a fázisviszonyok időbeli változását tükrözi. Ezek az eljárások összeköthetők a korszerű képaikotó eljárásokkal (MR-, SPECT-vizsgálat).

A gyakorlatban könnyen kivitelezhető és legígé-retesebb a folyamatos EEG-monitorizálás, amely szubklinikus epileptiform tevékenységet is feltárh-at akut supratentorialis agyi történésekben. Agyi sé-rültek esetében korai roham után lényegesen több epileptiform potenciál regisztrálható, mint a roham nélkülieknél (10–30%). Sérülések után nagy a fokális lassulások aránya (50–60%), de nem kevés az aspecifikus diffúz lassulás sem (20–40%). Az *epileptiform potenciálok* jelenléte, a *fokális lassulás* hajlamosít a késői rohamok, az epilepszia jelentkezésére. (Az agyi sérülést elszenvedett betegek kö-vetéséből az derült ki, hogy akiknél bármilyen típu-sú EEG-abnormitás volt látható, azok 25%-ánál fej-lődött ki epilepszia.)

Külön említést igényel az esetek 1–4%-ában ész-lelhető PLED (periodic lateralized epileptiform dis-charge – időszakos, oldaliságot mutató epilepsziás kisülések). E sajátos grafoelem általában átmeneti jelenség, a sérülés után néhány napon belül eltűnik. A PLED a fokális hyperexcitabilitást tükrözi. A PLED 30–50%-ában a háttérben lévő patológia a stroke, főként az embóliás eredetű határterületi in-farktus, a vérzéses infarktus. Mindamellet bármely fokális hangsúlyozottságú agyi sérülésben felléphet.

A PLED-et sokan interictalis jelnek tartják, azon-ban egyre több az adat arra, hogy ictalis grafoelem, konfúzió, fokális motoros roham kíséri, de lehet sze-kunder generalizáció is. A PLED-et követően 70–100%-ban alakul ki epilepszia, így annak *prediktív tényezőjének* tekinthető. Az úgynevezett PLED-es betegek mortalitása – mivel általában sú-lyos klinikai állapothoz társul, s egyéb agyi metabo-likus zavar is kíséri – nagy, elérheti a 40%-ot.

Sajnos, az EEG adta lehetőségeket manapság messze nem használjuk ki. Az eszméletvesztések 60%-ában az EEG-vizsgálatot egyszerűen nem vég-zik el, ami nem tartható álláspont. Az EEG-készül-éknek az intenzív, neurointenzív osztályok részévé kell válnia^{10-13, 43-45}.

Terápiás ajánlások

Jelenleg az epilepszia kezelése csak a rohamok megelőzésére és megszüntetésére irányul. A kihívás viszont az, hogy terápiás beavatkozással megelőzhető legyen az epileptogenezis folyamata. Ha ez teljes mértékig nem érhető el, akkor befolyásolni lehessen a betegségfolyamatot oly módon, hogy az epilepszia kezelése a későbbiekben eredményesebbé váljon.

A klinikai gyakorlatban alkalmazható megelőzési lehetőségek kérdéskörének tárgyalása előtt meg kell állapítani, hogy a jelenleg rendelkezésünkre álló gyógyszerek antikonvulzív és nem antiepileptogén hatásúak. Bizonyítottan hatékony neuroprotektív szer pedig nincs.

A továbbiakban a legnagyobb gyakorlati, klinikai jelentőséggel bíró kórformákat tárgyalom, így a cerebrovasculáris betegségeket, traumás károsodásokat, agydaganatokat. Mindhárom betegségcsoportban a kérdés az, hogy szükséges-e primer prevenció, történjen-e antikonvulzív beállítás a korai és a késői epilepsziás rohamoknál?

A nagy, többközpontú vizsgálatok az epilepszia kifejlődése szempontjából statisztikailag nem találták igazi előnyét sem az elsődleges megelőzésnek, sem a korai rohamok kezelésének. Ennek ellenére a fenti kérdéseket az adott betegnél meg kell válaszolni, dönteni kell. A döntés individuális, és több kockázati tényező mérlegelendő (2. táblázat).

PROFILAKTIKUS KEZELÉS

Az agyérbetegségek között a subarachnoideális vérzésben, ha a basalis ciszternákban sok a vér, s ha vasospasmus észlelhető, állományi vérzésben, különösen corticalis lokalizációban, továbbá a vénás folyamatokban a roham kialakulásának kockázata nagy, ezért mérlegelendő a profilaktikus antikonvulzív kezelés bevezetése.

2. táblázat. Antikonvulzív terápia indikációi szimptomás rohamokban

	Stroke	Agydaganatok	Trauma
Átmeneti profilaktikus kezelés	SAH ICH vénás thrombosis	perioperatív időszak	súlyos koponyatrauma
A korai roham tartós kezelése	SAH ICH vénás thrombosis	melanoma malignus glioma ganglioglioma metasztázis	áthatoló sérülés corticalis laesio parenchymás vérzés súlyos neurológiai deficit
A késői roham tartós kezelése	minden kórkép	minden kórkép	minden kórkép

SAH: subarachnoideális haemorrhagia; ICH: intracranialis haemorrhagia

Súlyos traumás agykárosodásban az esetleges roham az egyébként is instabil állapotot tovább ronthatja (acidózis, oedema, koponyaűri nyomásfokozódás), ezért akut szakban megelőző kezelés ajánlható, például egy hétig iv. fenitoin adása, és amennyiben nincs korai roham, abbahagyható. Mindazonáltal figyelembe kell venni, hogy a trauma utáni öt évben a roham jelentkezésének kockázata nagy.

Daganatoknál a viszonylag nagy előfordulási gyakoriság ellenére sincs egyezés a perioperatív időszak kezeléséről. Kérdés az is, hogy a tumor diagnózisával egy időben indítsunk-e antikonvulzív kezelést? Mellette szól, hogy a daganat miatt, valamint a műtét során a vér-agy gát károsodik, oedema, arteriális hypertensio, fokális ischaemia, infarktus alakulhat ki, ami növeli a kockázatot. Nem elhanyagolható szempont a daganat típusa, annak epileptogén kockázata.

Fontos kérdés a műteti megoldás módja, amely önmagában is preventív lehet. A lassan növekvő tumoroknál ajánlott a kortikográfiával vezérelt extenzív sebészeti megoldás. A totális eltávolítás, illetve a kombinált kezelés (radio-, kemoterápia) javítja a kiemetelt.

A KORAI ROHAMOK KEZELÉSE

A kísérletes és a klinikai adatok is amellett szólnak, hogy a korai rohamoknak prediktív jelentősége van az epilepszia kialakulásának szempontjából, s ezt a terápiás döntésnél figyelembe kell venni.

Az agyérbetegségek közül subarachnoideális, állományi vérzésben, vénás folyamatban, nagy kiterjedésű corticalis infarktusból a korai rohamot követően ajánlott az antikonvulzívum beállítása.

Traumás agykárosodásban, ha a sérülés áthatoló jellegű, corticalis lokalizációjú, parenchymás vérzés mutatható ki, a neurológiai deficit súlyos, a korai roham után javasolt a tartós antikonvulzív kezelés.

Daganatoknál is ajánlott az első roham utáni antikonvulzív terápia, főként, ha a szövettan melanómát, malignus gliomát, gangliogliomát vagy metasztázist igazolt.

KÉSŐI ROHAMOK

A késői rohamok akár 90%-ban ismétlődhetnek. Mint már említettük, az epileptogenezis termékének, epilepsziának tekinthetők. Ezért bármely agykárosodás után a késői rohamon átesett beteg antikonvulzív beállítása szükséges^{4, 5, 7, 9, 16, 35-38, 46-48}.

A fent részletezett klinikai döntések megalapozásához további prospektív vizsgálatok szükségesek az epileptogenezis mechanizmusának tisztázására. A vizsgálatok megtervezéséhez figyelembe kell venni néhány szemléleti, módszertani kérdést:

- Világosan el kell különíteni a korai és a késői rohamokat, ezeket külön kell vizsgálni, mivel patogenezisük jelentősen különbözik.

- Többtényezős elemzésnek kell tisztázni a különböző faktorok, így például a károsodás természetének, az anatómiai lokalizációnak, a sérülés súlyosságának szerepét.

- Mivel a korai rohamok sokszor szubklinikusak, az akut sérülteknél folyamatos vagy hosszú idejű EEG-monitorozás szükséges a pontos diagnózishoz, valamint a roham előtti elektromos prekursorok azonosításához. Így van ez a nem pontosan tisztázott kómában és konfúziós állapotokban is.

- Igénybe kell venni a képalkotás fejlődésének eredményeit, a több ország részvételével kialakulóban lévő MRI-adatbázist, amelyek hozzájárulhatnak a lehetséges epileptogén fókuszok kijelöléséhez.

- Jelenleg olyan állatkísérleti modell, amely teljes mértékben rendelkezik a humán epilepszia jellemzőivel, nincs. Ezért hosszú távú megfigyelések szükségesek annak meghatározásához, hogy mely állatkísérletek adaptálhatók leginkább az emberi

epilepsziára. Így behatárolhatók lehetnének az epileptogenezis biológiai jelzői, illetve a különböző kockázatokban használható antiepileptogén vegyületek (NMDA-, AMPA-, glutamát-receptor-antagonisták, kalcium-, nátriuminfluxot gátló vegyületek, vaskelátok, antioxidánsok stb.)^{4-6, 10-13, 17, 20, 33, 48}.

Következtetések

A jelenleg alkalmazott gyógyszerek antikonvulzív, antiepileptogén hatásukat kevés adat támasztja alá. Igaz, képesek a rohamok gátlására, ami fontos tényező, hiszen az elhúzódó rohamaktivitás epileptogén, ezért a prevencióban is használni kell őket.

A latens periódusban van lehetőség arra, hogy a sérülést követő betegségfolyamatot, az epileptogenezist megelőzzük vagy megszüntessük. A kérdést ugyanakkor bonyolítja, hogy az epileptogenezis hátterében álló számos történés egyidejűleg a neuronális regenerációt, a fiziológiás kompenzációt is szolgálhatja, antiepileptogén lehet.

A tényleges megelőzéshez igazi antiepileptogén, valamint a betegségfolyamatot módosító vegyületek kifejlesztése szükséges, amihez nyilvánvalóan merőben új elméleti megfontolások is kellenek, amelyeknek a humán és állatkísérleti megalapozottsága azonban egyelőre nem elegendő.

Az epidemiológiai vizsgálatok azt mutatják, hogy az elmúlt években az epilepszia incidenciájára a legnagyobb hatással a magas színvonalú neonatalis ellátás volt, amelynek segítségével megelőzhető az újszülöttkori hypoxia, ischaemia. Ebből az a következtetés vonható le, hogy bármely központi idegrendszeri sérülés akut szakaszában törekednünk kell az olyan optimális ellátásra, amely az epilepszia kockázati tényezőit is megszünteti vagy mérsékli. Természetesen a leghatékonyabb az lenne, ha képesek lennénk megelőzni a sérülést magát.

IRODALOM

1. Brodie MJ, de Boer HM, Johannesen SI (eds.) Aetiology of epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(Suppl6):21-2.
2. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1996;71:576-86.
3. Forsgren L. Prospective incidence study and clinical characterization of seizures in newly referred adults. *Epilepsia* 1990;31:292-301.
4. Herman ST. Epilepsy after brain insult. Targeting epileptogenesis. *Neurology* 2002;59(Suppl5):S21-6.
5. Walker MC, White HS, Sander JWAS. Disease modification in partial epilepsy. *Brain* 2002;125:1937-50.
6. Jacobs KM, Graber KD, Kharazian VN, et al. Postlesional epilepsy: the ultimate brain plasticity. *Epilepsia* 2000;41(Suppl6):S153-61.
7. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000;57:1617-22.
8. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 2001;57:200-6.
9. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001;42:515-24.
10. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, et al. Increased incidence

- and impact of non-convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg* 1999;91:750-60.
11. Jordan KG. Nonconvulsive status epilepticus in acute brain injury. *J Clin Neurophysiol* 1999;16(4):332-40.
 12. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000;54:340-5.
 13. Varelas PN, Spanaki MV, Hacein-Bey L, et al. Emergent EEG. Indications and diagnostic yield. *Neurology* 2003;61:702-4.
 14. Majkowski J. Kindling: clinical relevance for epileptogenicity in humans. (Review) *Adv Neurol* 1999;81:105-13.
 15. White HS. Animal models of epileptogenesis. *Neurology* 2002;59(Suppl5):S7-14.
 16. Duncan JS. Seizure-induced neuronal injury. Human data. *Neurology* 2002;59(Suppl5):S15-20.
 17. Dalby NO, Mody I. The process of epileptogenesis: a pathophysiological approach. *Curr Opin Neurol* 2001;14:187-92.
 18. Dube C, Chen K, Eghbal AM, et al. Prolonged febrile seizures in the immature rat model enhance hippocampal excitability long term. *Ann Neurol* 2000;47:336-44.
 19. Jensen FE, Holmes GL, Lombroso CT, et al. Age-dependent changes in long-term seizure susceptibility and behavior after hypoxia in rats. *Epilepsia* 1992;33:971-80.
 20. Pickard L, Noel J, Henley JM, et al. Developmental changes in synaptic AMPA and NMDA receptor distribution and AMPA receptor subunit composition in living hippocampal neurons. *J Neurosci* 2000;20:7922-31.
 21. Laurer HL, McIntosh TK. Experimental models of brain trauma. *Curr Opin Neurol* 1999;12:715-21.
 22. Santhakumar V, Ratzliff AD, Jeng J, et al. Long-term hyperexcitability in the hippocampus after experimental head trauma. *Ann Neurol* 2001;50:708-17.
 23. Golarai G, Greenwood AC, Feeney DM, et al. Physiological and structural evidence for hippocampal involvement in persistent seizure susceptibility after traumatic brain injury. *J Neurosci* 2001;21(21):8523-37.
 24. Bragin A, Wilson CL, Engel J. Chronic epileptogenesis requires development of a network of pathologically interconnected neuron clusters: a hypothesis. *Epilepsia* 2000;41(Suppl6):S144-52.
 25. Spencer SS. Neural network in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia* 2002;43(3):219-27.
 26. Pohlmann-Eden B, Hoch DB, Cochius JJ, et al. Stroke and epilepsy: critical review of the literature. Part I: Epidemiology and risk factors. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:332-8.
 27. Pohlmann-Eden B, Cochius JJ, Hoch DB, et al. Stroke and epilepsy: critical review of the literature. Part II: Risk factors, pathophysiology and overlap syndromes. *Cerebrovasc Dis* 1997;7:2-9.
 28. Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002;59:195-202.
 29. Pinto AN, Canhao P, Ferro JM. Seizures at the onset of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol* 1996;243:161-4.
 30. Hasan D, Schonck RS, Avezaat CJ, et al. Epileptic seizures after subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 1993;33:286-91.
 31. Bruns J, Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia* 2003;44(Suppl10):S2-10.
 32. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, et al. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998;338:20-4.
 33. Diaz-Arrastia R, Agostini MA, Frol AB, et al. Neurophysiologic and neuroradiologic features of intractable epilepsy after traumatic brain injury in adults. *Arch Neurol* 2000;57:1611-6.
 34. Marks DA, Kim J, Spencer DD, et al. Seizure localization and pathology following head injury in patients with uncontrolled epilepsy. *Neurology* 1995;45:2051-7.
 35. Schaller B, Rüegg SJ. Brain tumor and seizures: pathophysiology and its implications for treatment revisited. *Epilepsia* 2003;44(9):1223-32.
 36. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, et al. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia* 2003;44(6):822-30.
 37. Zaatreh MM, Spencer DD, Thompson JL, et al. Frontal lobe tumoral epilepsy: clinical, neurophysiologic features and predictors of surgical outcomes. *Epilepsia* 2002;43(7):727-33.
 38. Zaatreh MM, Firlik KS, Spencer DD, et al. Temporal lobe tumoral epilepsy. Characteristics and predictors of surgical outcome. *Neurology* 2003;61:636-41.
 39. Lote K, Stenwig AE, Skullerud K, et al. Prevalence and prognostic significance of epilepsy in patients with gliomas. *Eur J Cancer* 1998;34:98-102.
 40. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, et al. Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. *Ann Neurol* 1998;44:908-12.
 41. Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, et al. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology* 1988;38:1407-10.
 42. Mendez MF, Catanzaro P, Doss RC, et al. Seizures in Alzheimer's disease: clinicopathologic study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7:230-3.
 43. Baykan B, Kinay D, Gökyigit A, et al. Periodic lateralized epileptiform discharges: association with seizures. *Seizure* 2000;9:402-6.
 44. Pohlmann-Eden B, Hoch DB, Cochius JJ, et al. Periodic lateralized epileptiform discharges – a critical review. *J Clin Neurophysiol* 1996;13(6):519-30.
 45. Garzon E, Franca Fernandes RM, Sakamoto AC. Serial EEG during human status epilepticus. Evidence for PLED as an ictal pattern. *Neurology* 2001;57:1175-83.
 46. Musicco M, Beghi E, Solari A, et al. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology* 1997;49:991-8.
 47. Chang BS, Lowenstein DH. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury. *Neurology* 2003;60:10-6.
 48. Pitkanen A. Drug-mediated neuroprotection and antiepileptogenesis. Animal data. *Neurology* 2002;(Suppl5):S27-33.